Aus der Medizinischen Universitätsklinik
Erlangen/Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Vitamin E auf das Mäusesarkom S 180 unter Kurzwellenhyperthermie

Inaugural-Dissertation zur
Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität zu
Erlangen/Nürnberg

vorgelegt von

Herbert Gütt aus Erlangen

1963

1965 № 2

Dekan:
Referent: Prof. Dr. Dr. G. Barth
Correferent: Prof. Dr. N. Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 10. 7. 1963

Sonderdruck aus

ARCHIV FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE

16. Jahrgang (1964), Heft 6

Herausgegeben von Prof. Dr. W. Friedrich, Berlin; und Dr. H.-G. Scholtz, Berlin

VEB Georg Thieme, Leipzig

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0090

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen/Nürnberg,
Direktor: Prof. Dr. N. Henning,
und der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität Gießen,
Direktor: Prof. Dr. G. Barth)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der zusätzlichen Vitamin-E-Wirkung auf das Mäusesarkom S 180 unter Kurzwellenhyperthermie

Von H. Graebner, H. Gütt und W. Kern[1]

Mit 9 Abbildungen

Tumoren verschiedener Genese weisen vielen Angaben im Schrifttum zufolge eine Empfindlichkeit gegenüber Wärmeeinwirkung auf. Eine besondere Art der Temperaturerhöhung im bösartigen Gewebe bewirkt die Kurzwellendurchflutung. Die ersten positiven Ergebnisse dieser Behandlungsrichtung gehen auf Westermark (1) zurück, der bereits 1927 die Zerstörung maligner Geschwülste mittels Kurzwellenbehandlung beschrieb. Eine große Anzahl experimenteller Untersuchungen zu dieser Frage schlossen sich an (2, 3, 4, 5, 6, 7), nach deren Resultaten eine Rückbildungstendenz nicht nur experimenteller Geschwülste vorliegt.

Birkner und Wachsmann (8) haben daraufhin versucht, nicht nur die Röntgenbestrahlung maligner Tumoren mit Kurzwellenbehandlung zu kombinieren, sondern auch Röntgenspätschäden in Form von schlecht heilenden Ulzera mit Hyperthermie zu behandeln. Bei der Tumorbehandlung ergab sich, daß kurative Röntgendosen bis auf die Hälfte reduziert werden konnten. Röntgenulzera heilten unter Kurzwelle relativ rasch und dauerhaft ab.

In diesem Zusammenhang erschien es uns sinnvoll, zunächst einmal das sehr rasch wachsende Crocker-Sarkom 180 auf seine Empfindlichkeit gegenüber Kurzwellenüberwärmung zu prüfen, da hierüber noch keine Untersuchungen vorliegen.

Nach Frey (9, 10), wurde bei der Röntgenbestrahlung gynäkologischer Tumoren mit Vitamin E, einem außerordentlich gewebewachstumsfördernden Biokatalysator (11, 12), die Symptomatik des Strahlensyndroms günstig beeinflußt und mit hohen Vitamin-E-Dosen die Behandlung radiogener Spätschäden in Kombination mit Kurzwellendurchflutung versucht. Dabei wurde keine erhöhte Strahlenresistenz der so behandelten Tumoren und auch keine gesteigerte lokale Rezidivneigung beschrieben.

Es interessierte uns daher weiterhin, ob eine Kurzwellenbehandlung in Kombination mit Vitamin E die Kurabilität eines rasch wachsenden Malignoms beeinträchtigt, nachdem vorangegangene Röntgenbestrahlungsstudien am gleichen Versuchstumor (13) unter zusätzlicher Vitamin-E-Behandlung sehr schlechte Resultate erbrachten.

[1] Dem Leiter der Experimentellen Abteilung der Röntgen-Klinik der Universität Gießen, Herrn Priv. Doz. Dr. L. Rausch danken wir für wertvolle Anregungen.

Experimenteller Teil

Methodik: Insgesamt wurden 490 männliche weiße Mäuse des Inzuchtstammes NMRI verwendet. Das schnell wachsende Crocker-Sarkom 180 wurde in der üblichen Weise den Mäusen in das Nackenbindegewebe implantiert (14). Das Tumorvolumen wurde nach einem von uns angegebenen, mit sehr kleinem systematischem Meßfehler behafteten Verfahren bestimmt (13).

Als Methode der Wärmebehandlung wurde die Ganzkörperdurchflutung gewählt, die sich wegen des raschen Tumorwachstums auf Grund von Voruntersuchungen (vgl. hierzu Tabelle I) täglich wiederholt. Nach den Erfahrungen aus früheren Untersuchungen war dafür eine Durchflutung im Kondensatorfeld geeignet (4, 5, 6). Die Versuchsanordnung war die gleiche geblieben wie bei Barth, Wachsmann und Mitarb. (4, 5, 6).

Als Vitamin-E-Präparat verwendeten wir Ephynal®[1] zu 100 mg/2 ml Ampulle. Da sich in vorangegangenen Tumoruntersuchungen (15) als optimale Flüssigkeitsmenge für die paratumorale Behandlung 0,2 ml ergaben, wurde auch hier so mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, daß 0,2 ml 1 mg Vitamin E enthielten, oder 0,2 ml Originallösung (10 mg) verwendet wurden.

Das Lösungsmittel des Ephynal, das in der gleichen Konzentration wie Ephynal verabreicht wurde, ist ein höheres polyoxäthyliertes Triglyzerid der Rizinusölsäure. Dieser isotone Emulgator wurde ebenso verdünnt in einer Menge von 0,2 ml = 4,0 mg Wirksubstanz paraturomal appliziert.

Als Maß für die Kurzwellendosierung bei der Ganzkörperhyperthermie diente die Messung der Körpertemperatur, die mittels eines Thermoelementes (Kupfer-Nickelin) rektal bestimmt wurde. Die Normaltemperatur der hier verwendeten Inzuchtmäuse lag bei etwa 36 °C, eine Temperatursteigerung auf 40,5 °C unter Kurzwellendurchflutung war nach 6 Min. erreicht (Abb. 1).

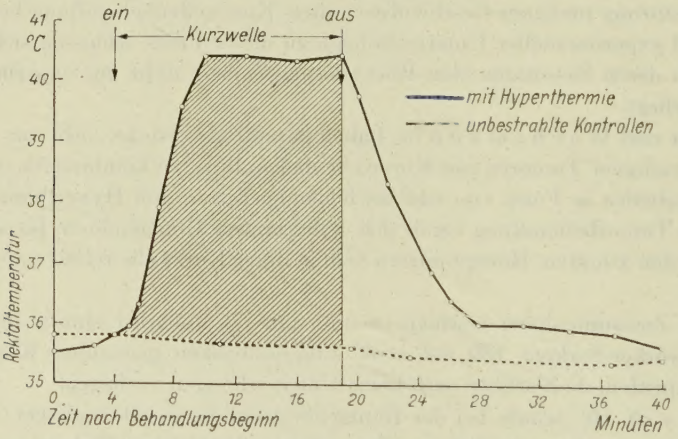


Abb. 1. Mittlere Rektaltemperatur aus einem Kollektiv 40 kurzwellendurchfluteter Mäuse im Vergleich zu Kontrollen

Statistische Berechnungen der gefundenen Ergebnisse wurden mit dem t-Test vorgenommen:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma^2_{M_1} + \sigma^2_{M_2}}}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (\Delta)^2}{n}}; \quad \sigma^M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

n = Anzahl der Versuchsobjekte
M = Mittelwert

[1] Freundlicherweise von der Deutschen Hoffmann „La Roche" AG zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse

Die in Tabelle 1 übersehbaren Voruntersuchungen sollten zunächst zeigen, inwieweit alleinige Hyperthermie das Sarkom zu beeinflussen vermag. Weiterhin wurden in vorangegangenen Untersuchungen festgelegte Vitamin-E-Dosen (13) des besseren Vergleiches wegen übernommen, um nochmals an einem tumortragenden Tierkollektiv die Wirkungen des Vitamin E auf das nicht hyperthermierte Tumortier zu überprüfen.

Tabelle 1. Übersicht über die Voruntersuchungen

Gruppe	Anzahl der Tiere	Hyperthermie	Vit.-E-Dosierung mg/die	Anmerkungen
I	40	wechselnde Dosierung (Stufe I, II, III)		gesunde Tiere Kurzwellenverträglichkeit
II	40			Tumorwachstumskontrollen
III	40	15 min/d Stufe II ab Implant.		Tumorentwicklung Absterbeordnung
IV	40	15 min/d Stufe II ab 1,5 ccm Tumorvolumen		dto.
V	40		1,0 paratumoral	dto.
VI	40		10,0 paratumoral	dto.

Als optimale Behandlungsdauer ergab sich eine tägliche Hyperthermie von 15 Min. auf Stufe 2 des Kurzwellengerätes „Ultratherm 525" (Siemens-Reiniger AG). Die nur mit Wärme behandelten Gruppen III und IV zeigten gegenüber Tumorwachstumskontrollen und auch untereinander verglichen, keinen signifikanten Wachstumsunterschied. In beiden erschien im Mittel das Wachstum gegenüber Kontrollen in etwa gleichem Maße verzögert (Abb. 2).

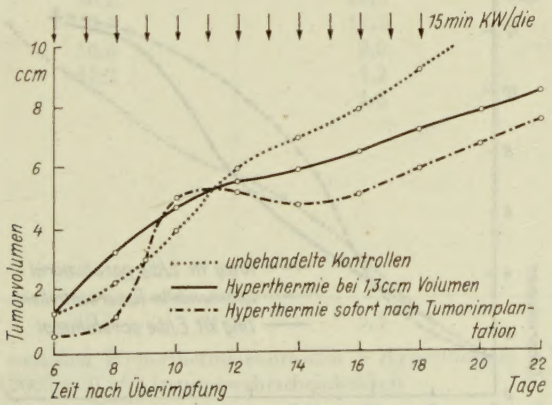


Abb. 2. Verzögerte Tumorvolumenentwicklung unter alleiniger Hyperthermiebehandlung. Geringe Differenzen bei Hyperthermiebeginn sofort nach Tumorimplantation (40 Tiere) und bei 1,5 ml Ausgangsvolumen (40 Tiere)

Aus den Absterbekurven läßt sich dementsprechend ein verzögertes Absterben der Tiere unter Hyperthermie ersehen, ohne daß die Gesamtletalität entscheidend beeinflußt wird (Abb. 3).

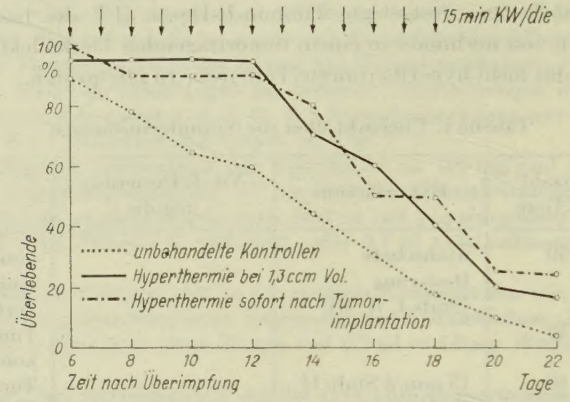


Abb. 3. Absterbekurven der nur mit Hyperthermie behandelten Tumortiere verglichen mit Tumorwachstumskontrollen (Tierzahlen vgl. Tabelle 1)

Bei durchschnittlich 1,5 ccm Tumorvolumen wurde mit der paratumoralen Vitamin-E-Behandlung begonnen. Dabei zeigte sich gegenüber früheren Ergebnissen (13) keine wesentliche Änderung der Tumorvolumenentwicklung unter Vitamin E. Ab 10. Tag nach Überimpfung kam es nach paratumoraler Applikation von 10,0 mg/die Vitamin E in den Mittelwertskurven, deren Differenzen eine hinreichende statistische Sicherung nicht erlauben, zu einer rascheren Volumenzunahme, die sich zu einem späteren Zeitpunkt auch bei mit 1,0 mg Vitamin E behandelten Tumoren zeigte (Abb. 4).

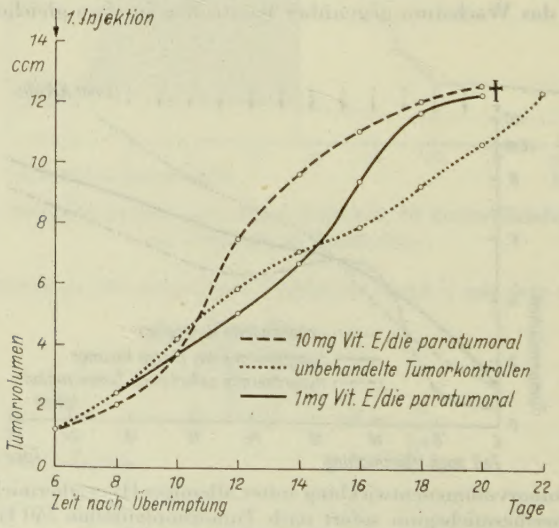


Abb. 4. Volumenzunahme unter Vitamin-E-Behandlung gegenüber Tumorwachstumskontrollen

Für die vorgesehene Hyperthermiebehandlung kombiniert mit Vitamin E sowie zur Abgrenzung der Wirkungsweise des Ephynal gegenüber seinem Lösungsmittel haben wir die in Tabelle 2 dargestellte Gruppeneinteilung vorgenommen.

Tabelle 2. Übersicht über die kombinierte Hyperthermie-Vitamin-E-Behandlung

Gruppe	Anzahl der Tiere	Kombinationsbehandlung
I	70	Hyperthermie 15 min / die + 1,0 mg Ephynal (Vit. E) / die paratumoral
II	70	Hyperthermie 15 min / die + 1,0 mg Ephynal / die intramuskulär
III	40	Hyperthermie 15 min / die + 0,2 ml = 0,4 mg Vit.-E-Lösungsmittel / die paratumoral
IV	70	Hyperthermie 15 min / die Kontrollen

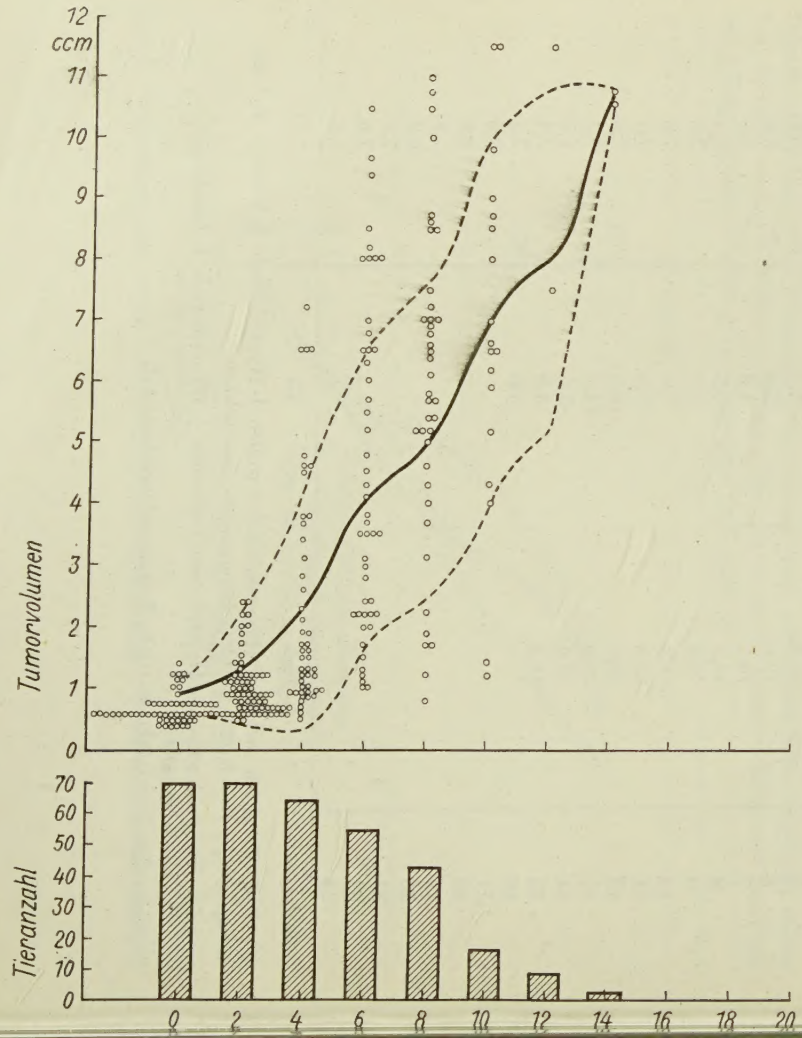
Tabelle 3. Statistische Berechnungen der Unterschiede der Tumorvolumina für die Gruppen II, III und IV am 12. Tag nach Behandlungsbeginn

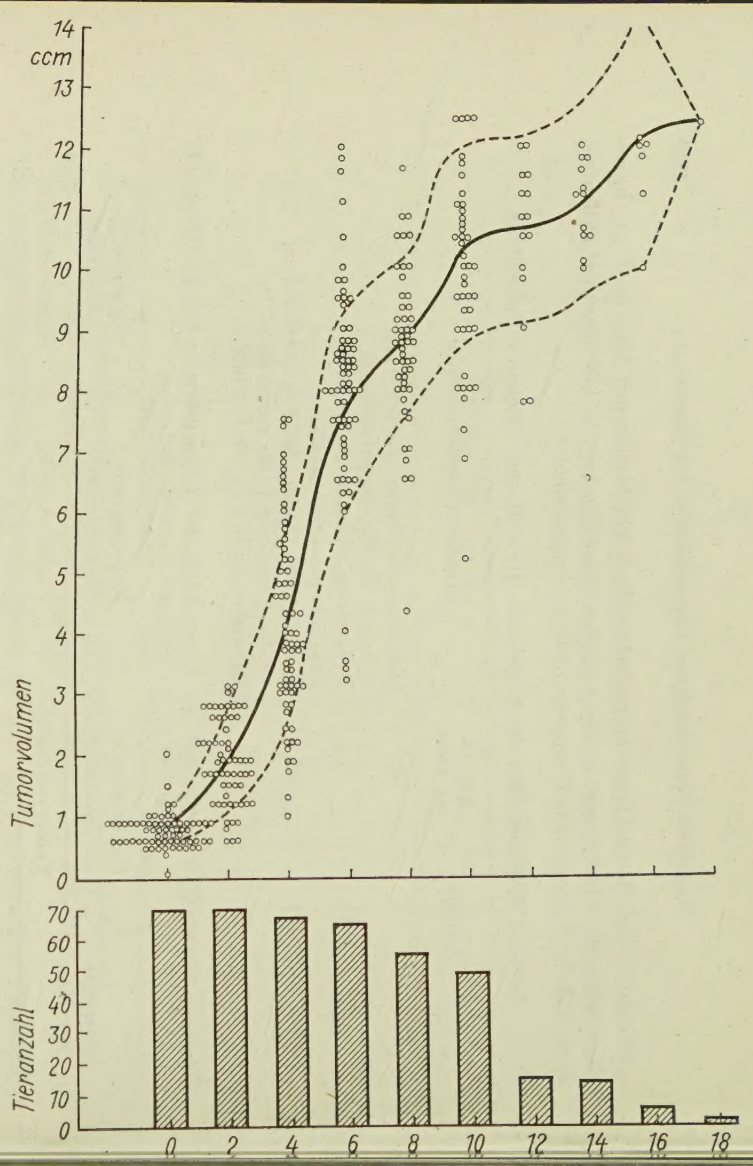
Versuchstier-Nr.	Hyperthermie + Vit. E intramuskulär	Hyperthermie + Lösungsmittel	Hyperthermie-Kontrollen
	Tumorvol. (ccm)	Tumorvol. (ccm)	Tumorvol. (ccm)
1	7,8	0,7	7,5
2	12,0	3,0	7,3
3	7,8	2,4	7,4
4	11,2	3,1	7,4
5	10,8	5,3	6,9
6	12,0	2,5	6,8
7	10,5	4,6	6,6
8	11,5	2,5	6,7
9	9,8	7,3	7,3
10	11,5	7,3	7,5
11	13,8	3,5	7,7
12	10,8	10,3	7,3
13	9,0	11,3	7,1
14	10,0	9,5	7,0
15	11,2	4,2	7,4
16		4,6	7,5
17			6,9
18			6,8
19			7,8
20			6,9
21			7,5
22			7,6
23			7,3
Mittelwerte:	10,6	5,1	7,24

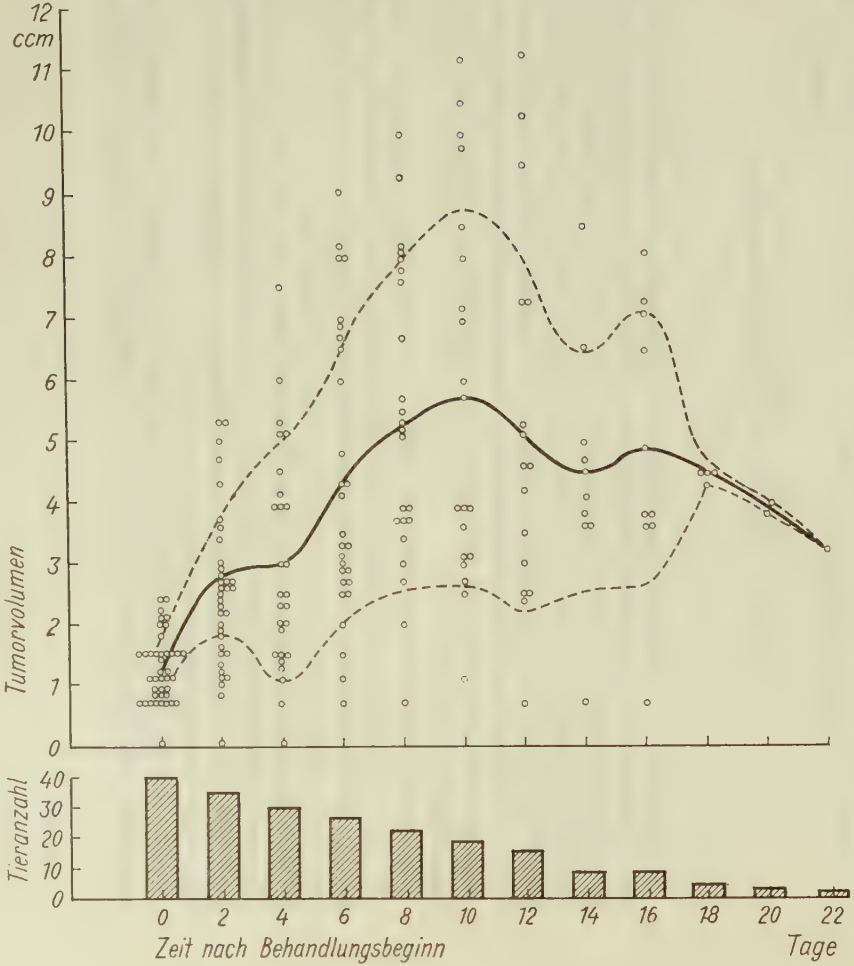
$t_1 = 8{,}05$ (Vergleich zwischen Hyperthermiekontrollen + Hyperthermie + Vitamin E i. m.)
dazugehöriges $P = 0{,}0005 = 0{,}5\,\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit

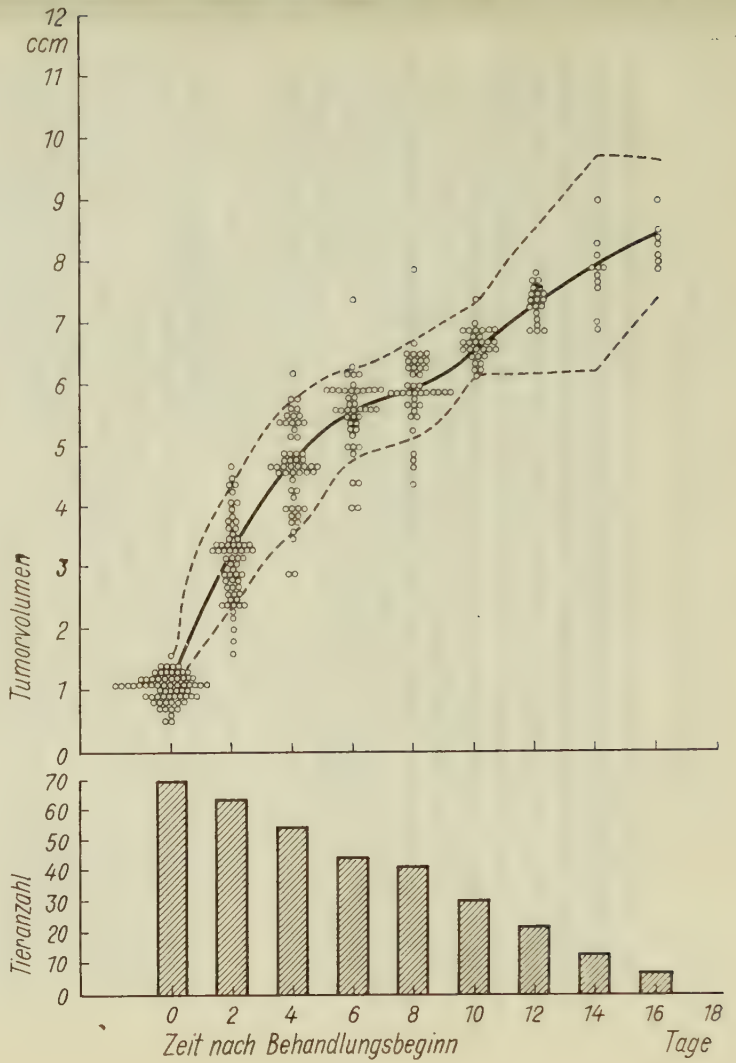
$t_2 = 4{,}5$ (Vergleich zwischen Hyperthermiekontrollen + Hyperthermie + Emulgator paratumoral)
dazugehöriges $P = 0{,}0005 = 0{,}5\,\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit

Abb. 5. Tumorvolumentwicklung bei Hyperthermie unter zusätzlicher Vitamin-E- (a, b) bzw. Emulgatorbehandlung (c) verglichen mit Hyperthermiekontrollen (d). KW = Kurzwelle
Gestrichelte Linien = $\pm$ 1 σ-Grenze






12
ccm
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Tumorvolumen
40
30
20
10
0
Tieranzahl
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
Zeit nach Behandlungsbeginn
Tage


12
ccm
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Tumorvolumen
70
60
50
40
30
20
10
0
Tieranzahl
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
Zeit nach Behandlungsbeginn
Tage

Die Tumoren zeigten unter Hyperthermie- und gleichzeitiger Vitamin-E-Therapie ein gleichmäßig rascheres Wachstum als Hyperthermiekontrollen. Eine Abheilung der so behandelten Geschwülste wurde in keinem Falle erzielt. In der Gruppe, in der das Lösungsmittel des Vitamin E paratumoral appliziert wurde, fand sich vom 10. Tag nach Hyperthermiebeginn eine Rückbildung der Tumoren, die vom 12. Tag ab gegenüber Kontrollen statistisch signifikant verschieden war (Einzelberechnungen vgl. Tabelle 3).

Bei 2 dieser Tiere wurde die Geschwulst völlig zurückgebildet (vgl. Abb. 5).

Aus den Absterbekurven (Abb. 6) ist eine Tendenz zum vergleichsweise vorzeitigen Absterben der zusätzlich paratumoral mit Vitamin E behandelten Tiere.

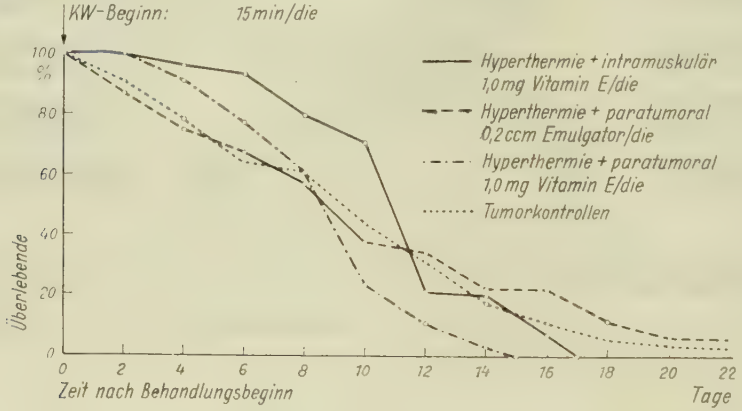


Abb. 6. Absterbekurven bei Hyperthermiebehandlung in Kombination mit Vitamin E bzw. Emulgator verglichen mit Hyperthermiekontrollen

Diskussion der Ergebnisse

Im Gegensatz zu vorhergehenden Arbeiten mit heterozygoten Tieren und anderen Tumoren kann zunächst festgestellt werden, daß das Hyperthermieverfahren eine Verzögerung, keine Rückbildung des Sarkomwachstums bewirkte. Ebenso erzielten die Temperaturen der sich täglich wiederholenden Hyperthermie keine wesentliche Steigerung der Überlebenschancen der Versuchstiere, obwohl geringgradige Besserungen gegenüber Tumorwachstumskontrollen gefunden wurden. Vergleiche mit Ergebnissen früherer Untersuchungen beweisen eine erhöhte Sensibilität von Inzuchtmäusen insbesondere als Tumorträger gegen Hyperthermie.

Der Hyperthermieerfolg ist nicht nur von einer kritischen Größe eines Tumors (5), sondern auch von seiner Wachstumsgeschwindigkeit abhängig, wie die Tatsache unterstreicht, daß in Voruntersuchungen selbst ein Behandlungsbeginn sofort nach Tumorimplantation ein kontinuierliches Anwachsen der Tumoren nicht verhindern kann.

Die optimale Vitamin-E-Dosis von 1 mg führte ab dem 8. Tag nach Behandlungsbeginn zu einem kontinuierlich schnelleren Wachsen aller Tumoren. Der allgemein wachstumsstimulierende Effekt des Vitamin E auf wenig differenziertes oder junges Gewebe (11, 12) erklärt hier die rasche Volumenzunahme von S 180.

Bei in Kombination mit Hyperthermie durchgeführter Vitamin-E-Behandlung wurde hinsichtlich der Mitbeteiligung der gesunden Umgebung der Erfolg der Erwärmungs-

behandlung sowohl bei lokaler als auch tumorferner Allgemeinbehandlung nicht nur aufgehoben, sondern sogar überkompensiert. Da die schlechten Resultate vor allem bei tumorferner Vitamin-E-Behandlung besonders deutlich wurden, muß angenommen werden, daß es sich um eine echte Mitbeteiligung des Wirtsorganismus an dem wachstumsfördernden Effekt des Vitamin E gegenüber Sarkom 180 handelt.

Die bei Emulgatorgaben beobachteten überraschend besseren Tumorrückbildungen wären im Sinne von Bär (15) dahingehend zu deuten, daß bestimmte höhere Fettsäuren eine Hemmung von Experimentaltumoren hervorrufen.

Wenn auch unsere Befunde, an einem Inzuchtstamm ermittelt, nicht restlos verallgemeinert werden können, so darf man doch daraus folgern, daß eine zusätzliche Vitamin-E-Behandlung schnell wachsender Malignome in Kombination mit Kurzwellenüberwärmung nicht angezeigt erscheint.

Zusammenfassung

Die an 490 männlichen Mäusen des Inzuchtstammes NMRI durchgeführten Experimente zur Frage einer kombinierten Behandlung mit Hyperthermie und Ephynal® (Vitamin E) haben ergeben, daß das Crocker-Sarkom 180 nur bei allgemeiner Anwendung von Hyperthermie in seinem Wachstum eingeschränkt wird. Vitamin E regte indessen in Kombination mit Hyperthermie die Tumoren zu einem rascheren Wachstum an. Eine Kombinationsbehandlung mit einem nicht ionogenen Emulgator (Lösungsmittel des Ephynal®) erbrachte gegenüber den nur mit Vitamin E oder Hyperthermie behandelten Tieren bessere Tumorrückbildungen. Die Anwendung von Vitamin E bei der Tumortherapie ist nicht angezeigt.

Schrifttum

1. Westermark, N., Scand. Arch. Physiol. 52, (1927). — 2. Overgaard, K., und H. Okkels, Strahlentherapie 68, 587 (1940). — 3. Barth, G., und F. Wachsmann, Strahlentherapie 77, 585 (1948). — 4. Barth, G., und F. Wachsmann, Probl. u. Ergebn. aus Biophysik u. Strahlenbiol. VEB Georg Thieme, Leipzig 309 (1956). — 5. Barth, G., E. Huth, und F. Wachsmann, Strahlentherapie 88, 1 (1952). — 6. Barth, G., und H. Staudacher, Aerztl. Forschg. 5, I, 218 (1959). — 7. Barth, G., und H. Garkisch, Aerztl. Forschg. 2, I, 55 (1960). — 8. Birkner, R., und F. Wachsmann, Strahlentherapie 79, 93 (1949). — 9. Frey, I. G., Strahlentherapie 95, 440 (1954). — 10. Ders., in: Klin. Wschr. 348 (1948). — 11. Bomskow, Ch., Arch. exper. Path. Pharmak. 190, 627 (1938). — 12. Juhasz, und Schäfer, Erg. inn. Med. 45, 129 (1933). — 13. Barth, G., H. Graebner, W. Kern und C. Lehr, Strahlentherapie 4, 122, 373 (1963). — 14. Oettel H., und G. Wilhelm, Arzneimittel-Forsch. 4, 695 (1959). — 15. Bär, F., Arzneimittel-Forsch. 359 (1954).

Referate

Hydrotherapie und Balneologie

Schlee, T.: *Die formellen Prinzipien physikalisch-therapeutischer Verordnungen.* (Med. Klin. 1963, 1773.)

Der Autor bespricht die Schwierigkeiten, die sich bei der Verordnung physikotherapeutischer Maßnahmen ergeben, weil Ärzte diese nicht ebenso erlernen wie Arzneiverordnungen. Es sei unzweckmäßig, das Schwergewicht auf die Verordnung einer bestimmten Zahl von Behandlungen zu legen, da die Art der Durchführung und das Intervall zwischen den Einzelbehandlungen von viel größerer Bedeutung wären (also z. B.: „3mal wöchentlich, 2 Wochen lang").

Schmidt-Kessen, Freiburg/Br.

Karcher, G. (Chirurg. Univ. Klinik Bonn): *Trinkkuren bei urologischen Erkrankungen.* (Med. Welt 373, 1964.)

Vor Trinkkuren mit hydrokarbonhaltigen Wässern bei Neigung zu Phosphat- oder Karbonatsteinbildung wird dringend gewarnt. Bei Urat- und Oxalat-Steinleiden können Trinkkuren von Nutzen sein, wenn nicht spontan abgangsfähige oder bereits längere Zeit eingeklemmte Steine operativ oder endovesikal entfernt sind. Sie sollten maximal aber nur 4 bis 6 Wochen durchgeführt werden.

H.-G. Scholtz

Elektrotherapie, Kurzwellen

König, F. K. (Lüneburg, Hasengasse 14): *Transkardiale Ionto- und Elektrophorese — Versuch einer Kausaltherapie des arteriosklerotischen, leistungsschwachen Herzens.* (Med. Klin. 1344, 1963.)

22 × 14 cm große Viskoseschwammelektroden am Brustkorb lks vorn und hinten, Stromstärke 8 m A; Behandlungsdauer: 15 Min.; Polung nicht angegeben. Die Schwämme wurden mit einer 15%igen 1 : 1-Kaliumchlorid-Magnesiumsulfatlösung getränkt, die außerdem 2% Nikotinsäureamid und 2% Procain enthielt. Eine Behandlungsserie umfassen 10 Einzelbehandlungen täglich oder zweitägig (s.: Med. Klin. 1788, 1962). Bei 100 Patienten mit Stenocardien fanden sich subjektive Besserungen und Verschwinden von Rhythmusstörungen. 15 Patienten zeigten vor der Therapie ST-Senkungen, die sich bei 14 Patienten nach der Behandlung ganz oder teilweise normalisiert hatten.

Schmidt-Kessen, Freiburg/Br.

Koppen, S., und R. Eicher (Inn. Abt. Stadtkrankenhaus Wolfsburg): *Untersuchungen über Elektroheilschlaf in der inneren Medizin.* (Med. Klin. 1492, 1963).

In einem ruhigen, abgedunkelten Zimmer wird der Patient auf ein Bett gelegt und warm zugedeckt. Die Kathode ist eine mit feuchten Schwammstreifen umwickelte Metallbrille; die Augen werden mit trockener Watte bedeckt; die Anoden können entweder über die Hinterkopfhöcker oder über beide Warzenfortsätze angelegt werden (Viskoseschwamm 3 bis 5 mm Dicke). Rechteckimpulse Dauer 0,2 m/s, Frequenz 10/s; die Intensität wird nach dem subjektiven Empfinden eingestellt (schwaches, angenehme Kribbelgefühl). Dauer jeder Behandlung ½ bis 2 Stunden ansteigend, je Behandlungsserie 12 bis 15 Einzelanwendungen. Ziel der Behandlung war es, eine vegetative Umschaltung zu erreichen. Ein Teil der Patienten schlief unter der Therapie nach einiger Zeit ein. Am häufigsten kam es zu einem Absinken des systolischen Blutdruckes, zur

Lebenslauf

Am 20. Februar 1938 wurde ich, Herbert Friedrich Gütt, als zweiter Sohn des Bankdirektors Dr. Ferdinand Gütt und seiner Ehefrau Margarete, geborene Zinner, in Erlangen geboren.

Nach vierklassigem Besuch der Volksschule in Erlangen trat ich am 1.9.1948 in das hiesige humanistische Gymnasium Fridericianum ein. Im Juni 1957 bestand ich die Reifeprüfung und begann im folgenden November das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen.

Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1958 und der ärztlichen Vorprüfung nach dem Wintersemester 1959/60 verließ ich Erlangen und studierte in Heidelberg und in Innsbruck. Im Sommersemester 1961 kehrte ich nach Erlangen zurück, wo ich nach dem Wintersemester 1963 das Medizinische Staatsexamen bestand.